

# Preprečevanje venske tromboze pri bolnikih z rakom

Nina Vene

Pri bolnikih z rakom se ob dodatnih dejavnih tveganja, kot so operacija, kemoterapija in vstavev stalnega centralnega venskega katetra, tveganje za nastanek venske tromboze (VT) še dodatno zveča. V tem času lahko bolnika zaščitimo pred VT z mehanskimi ukrepi (umerjene elastične nogavice, intermitentna pnevmatska kompresija), zdravili (standardni heparin, nizkomolekularni heparin, oralna antikoagulacijska zdravila) ali kombinacijo obeh. Takšna zaščita je podobna kot pri drugih ogroženih bolnikih učinkovita in varna tudi pri bolnikih z rakom.

## PREPREČEVANJE VT OB OPERACIJI

Brez ustrezne zaščite doživi pri operacijah v trebušni votlini trombozo golenskih ven 40 do 80% bolnikov z rakom, klinično pomembnejšo proksimalno VT 10 do 20% bolnikov in smrtne pljučne tromboembolizme 1 do 5% bolnikov. Te bolnike torej, kadar potrebujejo operacijo, uvrščamo v skupino bolnikov z velikim tveganjem za nastanek VT in zato nujno potrebujejo zaščito, ki naj bo podobna kot pri drugih bolnikih z enako ogroženostjo (takšna kot npr. pri ortopedskih operacijah).

Najbolj učinkovit in tudi najpogostejše uporabljen za preprečevanje VT je heparin. Z majhnimi odmerki standardnega heparina (5000 E heparina sc. 2 uri pred operativnim posegom, nato pa 5000 E heparina sc. na 8 ali 12 ur) lahko pogostnost VT pri bolnikih z malignomom zmanjšamo s 30% na 13%, smrtne pljučne embolizme pa z 1,6% na 0,4%. Vsaj enako učinkovit in varen kot standardni heparin je nizkomolekularni heparin, ki je v marsikateri ustanovi že povsem izpodrinil standardni heparin. Če pri bolniku z malignomom in operacijo uporabimo nizkomolekularni heparin, naj bo odmerek podoben odmerkom, ki jih uporabljamo pri bolnikih z velikim tveganjem, kar je v povprečju dvakrat večji kot pri splošnih operacijah pri zdravih osebah. Odvisno od preparata in odmerka bolnik glede na navodila proizvajalca prejme prvi odmerek sc. 1-2 uri ali pa 12-24 ur pred operacijo, nato pa enkrat dnevno. Zaščita je priporočljiva še 7 do 10 dni po operaciji.

## PREPREČEVANJE VT V ČASU KEMOTERAPIJE

Največ podatkov o vplivu kemoterapije na pojavljanje VT imamo pri bolnicah, zdravljenih zaradi karcinoma dojke. Pogostnost VT, ki je redka pri bolnicah z omejenim karcinomom dojke - stadij I in II (1%), poraste v času

kemoterapiji dodamo tamoksifen. Znano je, da je pogostnost VT zvečana tudi v času kemoterapije hematoloških bolezni in možganskih tumorjev, vendar natančnih podatkov nimamo.

Ker je pri bolnikih s kemoterapijo potrebna dolgotrajna zaščita v domačem okolju, sta od ukrepov za preprečevanje VT primerna le nizkomolekularni heparin ali oralna antikoagulacijska zdravila. Nizkomolekularni heparin v ta namen še ni bil preizkušen, kot učinkoviti pa so se izkazali majhni odmerki varfarina. Pri bolnicah z metastatskim karcinomom dojke in kemoterapijo se je ob zaščiti z majhnimi odmerki varfarina, s katerimi se je INR (international normalised ratio) vzdrževal v območju 1,3-1,9 (povprečno 1,5), pogostnost VT zmanjšala od 4,4% na 0,7% brez pomembnega porasta krvavitev. Glede na te rezultate se za takšno zaščito lahko odločimo pri bolnicah z napredovalim karcinomom dojke in kemoterapijo, pred širšo uporabo pa bo učinkovitost in varnost majhnih odmerkov varfarina treba preizkusiti v večjih raziskavah in v različnih skupinah bolnikov. Ob takšni zaščiti so potrebne kontrole protrombinskega časa na začetku vsake 3 dni, nato enkrat tedensko in kasneje enkrat mesečno. Zanj se ne odločimo pri znanih kontraindikacijah za varfarin, trombocitopeniji (število trombocitov nižje od  $50 \times 10^{12}$ ) in kadar je INR pred pričetkom zaščite večji kot 1,3.

## PREPREČEVANJE VT PRI BOLNIKI Z VSTAVLJENIM STALNIM CENTRALNIM VENSKIM KATETROM

Venska tromboza ob vstavljenem stalnem venskem katetru nastopi v 3-70%. Tako širok razpon v pogostnosti VT je deloma posledica različnih diagnostičnih kriterijev (simptomatska/asimptomatska VT; okluzija katetra/tromboza centralne vene). Simptomatska VT se pojavlja pri približno 10% bolnikov. Do nedavnega je prevladovalo mnenje, da kateterska VT redko povzroči pomembno pljučno embolijo, sedaj pa je znano, da ta lahko nastopi kar pri 10% bolnikov. Med druge zaplete kateterske VT sodita še pozni potrombotski sindrom in zapora katetra, ki ovira njegovo delovanje ter nadaljnje zdravljenje in povečuje možnost infekcij.

Za preprečevanje kateterske VT sta pomembna primerna oskrba katetra in njegovo izpiranje s heparinom pred uporabo in po njej. Poleg tega lahko pogostnost kateterske VT dodatno zmanjšamo z majhnimi odmerki varfarina. Z dnevni odmerkom 1 mg varfarina se je v eni izmed raziskav pogostnost kateterske VT zmanjšala z 38% na 9%,

Priporočljivo je, da zaščito, s katero pričnemo tri dni pred vstavitvijo katetra, bolnik prejema ves čas, ko ima vstavljen kateter, in jo ukinemo šele teden dni po odstranitvi katetra. Kontrole protrombinskega časa so potrebne sprva tedensko in kasneje mesečno. Če INR poraste preko 1,6, odmerki varfarina izpustimo in bolnika naročimo na pogostejše kontrole. Ob vstavitvi katetra INR ne sme biti večji kot 1,3. Za zaščito se ne odločimo pri znanih kontraindikacijah za varfarin in pri trombocitopeniji (v dveh izmed treh raziskav so izključili bolnike, pri katerih je bilo število trombocitov nižje od  $100 \times 10^{12}$ ).

Za preprečevanje katetske VT je učinkovit tudi nizkomolekularni heparin (Fragmin 2500 E sc. enkrat dnevno). Z zaščito pričnemo dva dni pred vstavitvijo venskega katetra. V manjši razskavi se je pogostnost VT ob takšni zaščiti zmanjšala z 62% na 6%.

#### PRIPOROČILA

- Vsi bolniki z rakom, pri katerih ni kontraindikacij za antikoagulacijsko zaščito, potrebujejo v času operacije in po njej zaradi velikega tveganja za nastanek VT zaščito s standardnim ali nizkomolekularnim heparinom.
- Nastanek katetske VT preprečujemo z majhnimi odmerki varfarina (1 mg dnevno) ali zmajhnimi odmerki nizkomolekularnega heparina.

- V času kemoterapije lahko bolnike z velikim tveganjem za nastanek VT zaščitimo z majhnimi odmerki varfarina (INR 1,3-1,9).

#### Literatura:

1. Kakkar AK, Williamson RCN. Thromboprophylaxis in the cancer patient. *Haemostasis* 1998; 28(Suppl 3): 61-5.
2. Gallus AS. Prevention of postoperative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997; 78:126-32.
3. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemost* 1997; 78:133-6.
4. Levine M, Hirsh J, Gent M et al. Double-blind randomised trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343:886-9.
5. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. *Ann Intern Med* 1990; 112:423-8.
6. Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rossel R. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices – prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75:251-3.

